

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

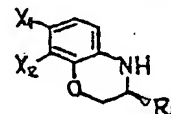
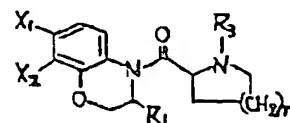
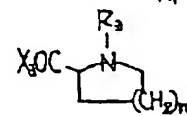
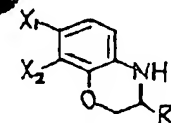
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**(54) PYRIDOBENZOXAZINE DERIVATIVE**

(11) 4-364185 (A) (43) 16.12.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-78141 (22) 18.1.1992 (19) JP  
 (71) DAI ICHI SEIYAKU CO LTD (72) ISAO HAYAKAWA(4)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D498/06//A61K31/535(C07D498/06,C07D221/00,C07D265/00)

**PURPOSE:** To obtain a new compound useful as an antimicrobial agent, having low toxicity.

**CONSTITUTION:** S-(-)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methyl or ethyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de[1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid. This compound is obtained by subjecting a 3-alkyl-7,8-dihalogeno-1,4-benzoxazine derivative shown by formula I and a cyclic amino acid shown by formula II to amide bond reaction to give a diastereomer mixture shown by formula III. The mixture is subjected to fractional crystallization, separated and the product is hydrolyzed to give a 3S-7,8-dihalogeno-3-alkyl-1,4-benzoxazine shown by formula IV, which is allowed to react with a lower alkoxymethylenemalononic acid di-lower alkyl ester and the product is reacted with a polyphosphoric acid, etc., under heating and the product is reacted with an N-lower alkylpiperazine.



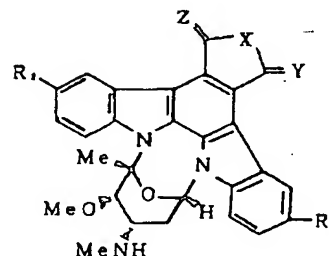
IV

**(54) STAUROSPOURINE DERIVATIVE AND INHIBITOR OF BLOOD PLATELET AGGREGATION COMPRISING THE SAME COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT**

(11) 4-364186 (A) (43) 16.12.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-163325 (22) 10.6.1991  
 (71) ASAHI CHEM IND CO LTD(1) (72) RINTARO YAMADA(3)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D498/18,A61K31/395

**PURPOSE:** To obtain a new compound useful as an inhibitor of blood platelet aggregation, effective for preventing thrombosis and arteriosclerosis and preventing cerebrovascular contracture.

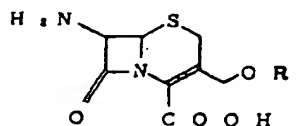
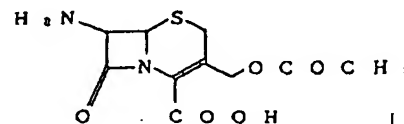
**CONSTITUTION:** A compound shown by the formula (R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are H, amino, hydroxyl or hydroxymethyl; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are not H at the same time; X is NH or O; Y and Z are not H at the same time and when X is NH, only one of Y and Z is not O), such as 3-amino-7-oxostauroporine. The compound shown by the formula is obtained by protecting highly reactive nitrogen atom (e.g. 4'-N-position) of staurosporine, introducing a substituent group to an aromatic ring, then chemically converting the γ-lactam ring part followed by deprotecting.

**(54) PRODUCTION OF 3-ALKOXYMETHYL-CEFALOSPORIN DERIVATIVE**

(11) 4-364188 (A) (43) 16.12.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 3-290122 (22) 6.11.1991 (33) JP (31) 90p.302071 (32) 7.11.1990  
 (71) SANKIYOU YUUKI GOUSEI K.K.(1) (72) MASAO HIRAYAMA(7)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D501/04,C07D501/18

**PURPOSE:** To obtain the subject high-purity compound having antimicrobial action in high yield by reacting aminoacetoxymethylcefemcarboxylic acid with a lower alkoxysulfonic acid-containing lower alcohol solution and a boric acid tri-lower alkyl, etc.

**CONSTITUTION:** 7-Amino-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylic acid shown by formula I or a salt thereof is allowed to react in the presence of a solution of a lower alkoxysulfonic acid shown by the formula R'OSO<sub>3</sub>H such as methoxysulfonic acid in a lower alcohol (e.g. methyl alcohol) and a tri-lower alkyl borate such as trimethyl borate and/or a methylal (e.g. ethylal) shown by the formula CH<sub>2</sub>(OR')<sub>2</sub> to give the objective compound shown by formula II (R' is lower alkyl).



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-364186

(43) 公開日 平成4年(1992)12月16日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 498/18		8415-4C		
A 6 1 K 31/395	A C B	7475-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9(全15頁)

(21) 出願番号 特願平3-163325  
(22) 出願日 平成3年(1991)6月10日

(71) 出願人 000000033  
旭化成工業株式会社  
大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号  
(71) 出願人 390027214  
社団法人北里研究所  
東京都港区白金5丁目9番1号  
(72) 発明者 山田 林太郎  
宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成  
工業株式会社内  
(72) 発明者 佐藤 多恵  
宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成  
工業株式会社内  
(74) 代理人 弁理士 清水 猛 (外1名)  
最終頁に続く

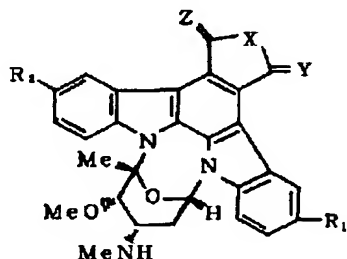
(54) 【発明の名称】 スタウロスボリン誘導体および該化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 スタウロスボリン誘導体および該化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤を提供する。

【構成】 下記化1式

【化1】



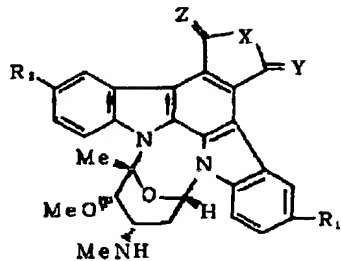
(式中、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は水素、アミノ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基を表し、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> は同一または異なってもよく、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> が異なる場合は、R<sub>1</sub> もしくはR<sub>2</sub> は水素であり、また、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> がともに水素であることはなく、XはNHまたは酸素を表し、Y、Zは同一または異なって2つの水素または酸素であ

り、Y、Zが同時に2つの水素となることはなく、XがNHであるとき、YあるいはZの一方のみが酸素であることはない。) で示されるスタウロスボリン誘導体および該化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1式

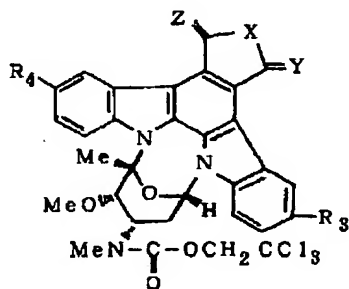
【化1】



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は水素、アミノ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_1$  と  $R_2$  は同一または異なってもよく、 $R_1$  と  $R_2$  が異なる場合は、 $R_1$  もしくは  $R_2$  は水素であり、また、 $R_1$  と  $R_2$  がともに水素であることはなく、 $X$  は  $NH$  または酸素を表し、 $Y$ 、 $Z$  は同一または異なっており2つの水素または酸素であり、 $Y$ 、 $Z$  が同時に2つの水素となることはなく、 $X$  が  $NH$  であるとき、 $Y$  あるいは  $Z$  の一方のみが酸素であることはなく、) で示されるスタウロスポリン誘導体およびその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】 下記化2式

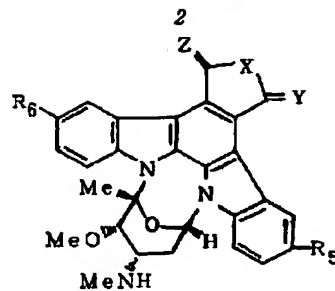
【化2】



(式中、 $R_3$  および  $R_4$  は水素、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_3$  と  $R_4$  は同一または異なってもよく、 $R_3$  と  $R_4$  が異なる場合は、 $R_3$  もしくは  $R_4$  は水素であり、また、 $R_3$  と  $R_4$  がともに水素であることはなく、 $X$  は  $NH$  または酸素を表し、 $Y$ 、 $Z$  は同一または異なっており2つの水素または酸素であり、 $Y$ 、 $Z$  が同時に2つの水素であることはなく、 $X$  が  $NH$  であるとき、 $Y$  あるいは  $Z$  の一方のみが酸素であることはなく、) で示されるスタウロスポリン誘導体およびその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】 下記化3式

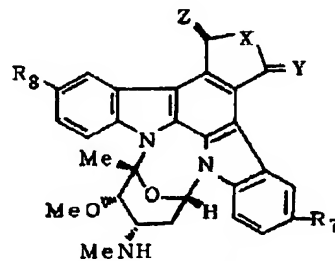
【化3】



10 (式中、 $R_5$  および  $R_6$  は水素、アミノ基を表し、 $R_5$  と  $R_6$  は同一または異なってもよく、 $R_5$  と  $R_6$  が異なる場合は、 $R_5$  もしくは  $R_6$  は水素であり、また、 $R_5$  と  $R_6$  がともに水素であることはなく、 $X$  は  $NH$  または酸素を表し、 $Y$ 、 $Z$  は同一または異なっており2つの水素または酸素であり、 $Y$ 、 $Z$  が同時に2つの水素であることはなく、 $X$  が  $NH$  であるとき、 $Y$  あるいは  $Z$  の一方のみが酸素であることはなく、) で示される請求項1記載の化合物。

【請求項4】 下記化4式

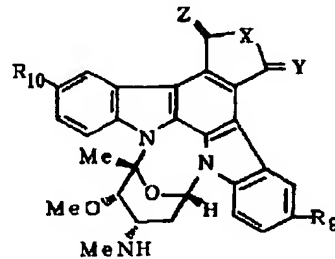
20 【化4】



30 (式中、 $R_7$  および  $R_8$  は水素、ヒドロキシル基を表し、 $R_7$  と  $R_8$  は同一または異なってもよく、 $R_7$  と  $R_8$  が異なる場合は、 $R_7$  もしくは  $R_8$  は水素であり、また、 $R_7$  と  $R_8$  がともに水素であることはなく、 $X$  は  $NH$  または酸素を表し、 $Y$ 、 $Z$  は同一または異なっており2つの水素または酸素であり、 $Y$ 、 $Z$  が同時に2つの水素であることはなく、 $X$  が  $NH$  であるとき、 $Y$  あるいは  $Z$  の一方のみが酸素であることはなく、) で示される請求項1記載の化合物。

【請求項5】 下記化5式

40 【化5】



50 (式中、 $R_9$  および  $R_{10}$  は水素、ヒドロキシメチル基を

3

表し、 $R_9$  と  $R_{10}$  は同一または異なってもよく、 $R_9$  と  $R_{10}$  が異なる場合は、 $R_9$  もしくは  $R_{10}$  は水素であり、また、 $R_9$  と  $R_{10}$  がともに水素であることはなく、 $X$  は  $NH$  または酸素を表し、 $Y$ 、 $Z$  は同一または異なって2つの水素または酸素であり、 $Y$ 、 $Z$  が同時に2つの水素であることはなく、 $X$  が  $NH$  であるとき、 $Y$  あるいは  $Z$  の一方のみが酸素であることはない。) で示される請求項1記載の化合物。

【請求項6】 前記化1式で示される請求項1記載の化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【請求項7】 前記化3式で示される請求項3記載の化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【請求項8】 前記化4式で示される請求項4記載の化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【請求項9】 前記化6式で示される請求項5記載の化合物を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血小板凝集阻害作用を有する前記化1式で示されるスタウロスポリン誘導体、その塩およびそれらを有効成分として含有する血小板凝集阻害剤に関する。さらに、前記化1式で示される化合物を製造する際の有用な中間体である前記化2式で示されるスタウロスポリン誘導体およびその塩に関する。

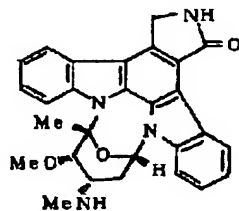
【0002】

【従来の技術】 スタウロスポリンが強力な血管弛緩作用および血小板凝集阻害作用を有していることは既に知られている(特公昭57-53076号公報および特開平2-69819号公報)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 新規なスタウロスポリン誘導体を創製することにより、従来の血小板凝集阻害薬よりもさらに優れた血小板凝集阻害効果を有する物質、およびそれを有効成分とする臨床上有用である血小板凝集阻害剤を提供することである。

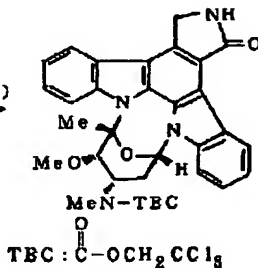
【0004】



スタウロスポリン

\*

(工程1)



式(1)

【0009】 既に公知であるスタウロスポリンに試薬として  $\beta$ 、 $\beta$ 、 $\beta$ -トリクロロエチルクロロホルムエート(スタウロスポリンに対し1.1~1.5当量)を用いることにより、式(1)で示される4'-N-( $\beta$ 、

50

4

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、新規なスタウロスポリン誘導体が強力な血小板凝集阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、化1式で示されるスタウロスポリン誘導体、その薬学的に許容できる塩およびそれらを有効成分として含有する血小板凝集阻害剤に関する。

【0005】 酸付加物の場合、薬学的に許容できる付加する酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸、または蟻酸、酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、琥珀酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸がある。化1式で示される化合物を製造するには種々の方法が考えられるが、スタウロスポリンより化2式で示される中間体を經由することにより、容易に、かつ効率よく製造することができる。

【0006】 また、公知の方法により、反応活性の高い窒素原子(例えば、4'-N位)を保護した後、芳香環に置換基を導入し、次いで、 $\gamma$ -ラクタム環部分を化学変換し、常法どおり、脱保護することによって、本発明の化合物を製造することができる。最も代表的な製造方法を以下に説明する。該スタウロスポリン誘導体の製造方法は単なる例示であって、これらに限定されるものでないことは言うまでもない。

【0007】 スタウロスポリンの4'-N位のメチルアミノ基は、反応活性が高いため、反応を有利に行うためには保護基を導入することが好ましい。保護基としては通常カルボメート型の保護基が用いられ、 $\beta$ 、 $\beta$ 、 $\beta$ -トリクロロエトキシカルボニル基(以下、TBC-基と略す)が好適に用いられる。下記化6で示す工程1により4'-N位を保護した式(1)の化合物を製造することができる。

【0008】

【化6】

$\beta$ 、 $\beta$ 、 $\beta$ -トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリンを得ることができる。反応はクロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒中で行うのが好適であり、塩基として、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、好ましく

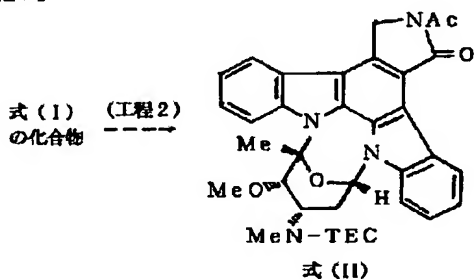
5

はトリエチルアミン存在下、反応温度 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われ、反応時間は $1\sim 48$ 時間、好ましくは $12\sim 24$ 時間以内である。以下の工程でも同様であるが、生成物の単離、精製は通常用いられる方法、例えば、抽出、結晶化、クロマトグラフィー等を組み合わせることにより行うことができる。また、本発明における反応溶媒は、以下の工程でも同様であるが、反応に不活性な溶媒またはそれらの混合物を使用することができる。

【0010】さらに、以下の反応を有利に行うためには、6-位のアミド窒素原子に保護基を導入することが好ましく、保護基としては通常アシル基が用いられ、経済性の上からも好適にはアセチル基が用いられる。下記化7で示す工程2により、6-位のアミド窒素原子上にアセチル基を導入した式(II)の化合物を製造することができる。

【0011】

【化7】



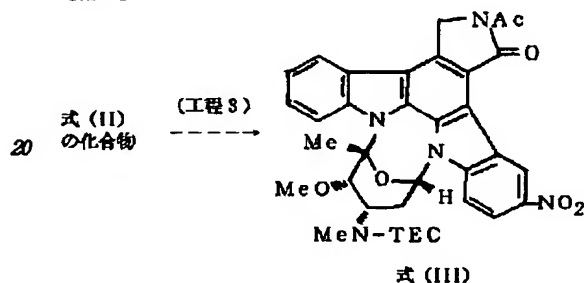
10

【0012】式(I)の化合物をピリジン、2,6-ルチジン、好ましくはピリジンに溶解し、無水酢酸を反応させて、式(II)のアセチル体を得ることができる。無水酢酸は通常、式(I)の化合物に対し、 $1\sim 20$ 当量が用いられるが、好ましくは5当量以上が適当である。反応温度は $90\sim 130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $100\sim 120^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は $0.25\sim 24$ 時間、好ましくは $1\sim 4$ 時間である。

【0013】芳香環に対する親電子置換反応は、常法により容易に行うことができる。すなわち、芳香環にニトロ基を導入した式(III)および式(IV)の化合物は、次の化8および化9で示す工程3により製造することができる。

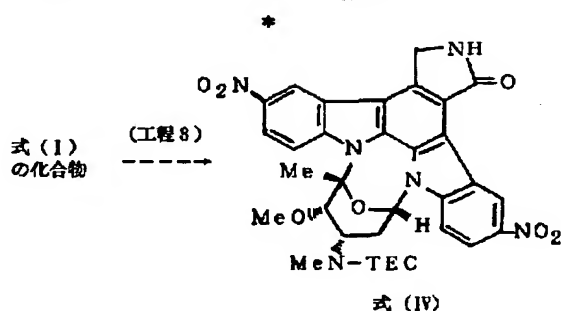
【0014】

【化8】



【0015】

【化9】



【0016】式(II)または式(I)の化合物をジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素中、好ましくはジクロロメタン中、ニトロ化剤として濃硝酸-濃硫酸の混酸など常法により生成できるニトロニウムイオン、例えば、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホネートを反応させて、それぞれ式(III)のモノニトロ体、式(IV)のジニトロ体を得ることができる。モノニトロ化反応は、使用するニトロニウムトリフルオロメタンスルホネートを $1\sim 2$ 当量、好ましくは $1.2\sim 1.5$ 当量であり、反応温度は $-60\sim -80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70\sim -80^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は $0.25\sim 12$ 時間、好ましくは $0.5\sim 6$ 時間である。また、ジニトロ化反応は、使

40

用するニトロニウムトリフルオロメタンスルホネートを $10\sim 50$ 当量、好ましくは $10\sim 20$ 当量であり、反応温度は $-60\sim -80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70\sim -80^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は $0.5\sim 12$ 時間、好ましくは $1\sim 6$ 時間である。芳香環にホルミル基を導入した式(V)および式(VI)の化合物は、次の化10および化11で示す工程4により製造することができる。

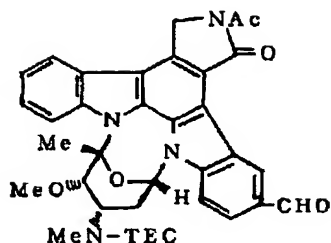
【0017】

【化10】

8

式 (II)  
の化合物

### (工程 4)

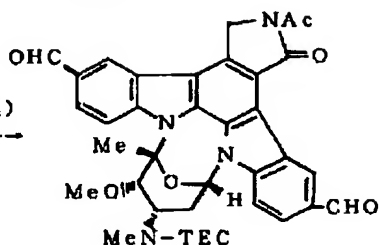


式 (V)

**\* 10**

式(II)  
の化合物

(工程 4)



式 (V)

30

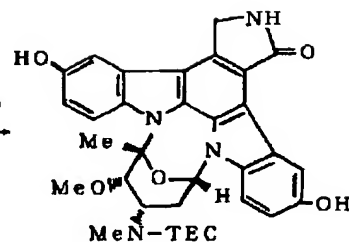
【0020】次に、芳香環に導入した置換基の化学変換を行うが、例えば、ホルミル基よりヒドロキシル基およびヒドロキシルメチル基への変換は公知の方法により容易に行うことができる。例えば、式(V)および式(VI)の化合物のホルミル基のヒドロキシル基への変換は、パイヤー・ピリガー型の転位反応により行うことができる。その一例を工程5(下記化12)に示す。

**[0 0 2 1]**

【化 1 2】

式 (VI)  
の化合物

(工程5)

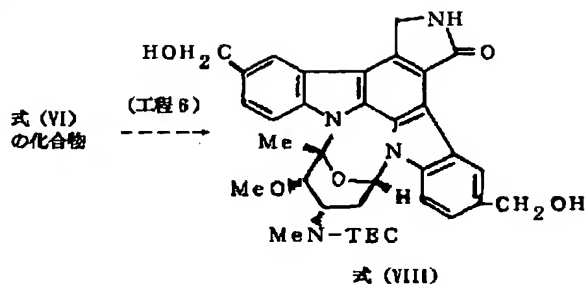


式 (VII)

【0022】式(VI)の化合物をジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素中、好ましくはジクロロメタン中、有機過酸、好ましくはメタクロロ過安息香酸およびアルカリ金属の重炭酸塩、好ましくは炭酸水素カリウムと光遮断下、転位反応を行うことによって、ホルミル基をヒドロキシル基に変換することができる。メタクロロ過安息香酸は1~10当量、好ましくは2~6当量であり、また、炭酸水素カリウムは0.2~2当量、好ましくは1~1.1当量であり、反応温度は0~40℃、好ましくは20~30℃であり、反応時間は0.5~12時間、好ましくは1~6時間である。式(V)および式(VI)の化合物のホルミル基は、常法により容易にヒドロキシルメチル基に変換することができる。その一例を工程6(下記化13)に示す。

**[0023]**

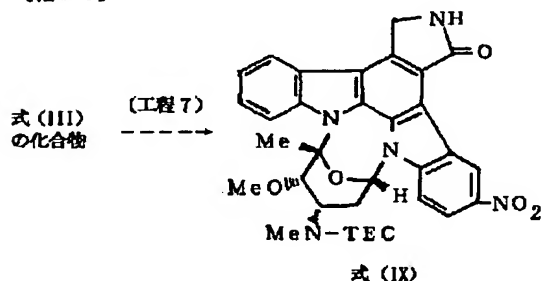
【化 1 3】



【0024】工程6のように、式(VI)の化合物をテトラヒドロフラン、ジオキサンのような環状エーテル溶媒中、好ましくはテトラヒドロフラン中、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物に代表される還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを式(VI)の化合物のホルミル基に対して1~10当量、好ましくは1.5~5当量を加えることにより、ホルミル基をヒドロキシメチル基に還元し、式(VIII)の化合物が得られる。反応温度は0~50℃、好ましくは0~30℃の範囲内であり、反応時間は0.5~24時間、好ましくは1~6時間である。芳香環に置換基を導入した後、γ-ラクタム環の化学修飾を容易に行うには6-位のアセチル基を除去することが好ましい。例えば、式(III)の化合物の脱アセチル化は、公知の方法により、次に示す工程7で容易に行うことができる。

【0025】

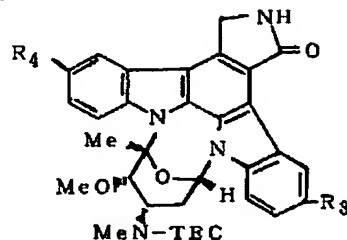
【化14】



【0026】式(III)の化合物を不活性溶媒中、抱水ヒドラジンを反応させ、式(IX)の脱アセチル体を得ることができる。使用可能な不活性溶媒の例として、メチルセロソルブ、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等があり、好ましくはメチルセロソルブであり、抱水ヒドラジンは式(III)の化合物に対して大過剰使用してもよく、好ましくは10~50当量である。反応温度は0~50℃、好ましくは0~30℃であり、反応時間は0.5~24時間であり、好ましくは1~6時間である。その他式(VII)、(VIII)などの化合物に関しても、同様の方法によって脱アセチル化することができる。以下にγ-ラクタム環の化学修飾の方法を例示するが、これらに限定されるものではない。下記化15式

【0027】

【化15】



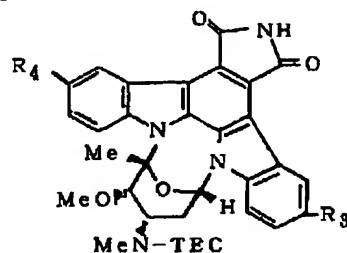
20

【0028】(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> は水素、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> は同一または異なってもよく、R<sub>1</sub> と R<sub>4</sub> が異なる場合は、R<sub>1</sub> もしくは R<sub>4</sub> は水素であり、また、R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> がともに水素となることはない。)で示される化合物のγ-ラクタム環部分の化学修飾は、以下の工程により実施できる。ただし、γ-ラクタム環の化学修飾を容易に行うについて、R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> に公知の方法で保護基を導入するのが好ましい。R<sub>1</sub> もしくは R<sub>4</sub> がアミノ基の場合、常法どおりベンジルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基などで保護することができ、R<sub>2</sub> もしくは R<sub>3</sub> がヒドロキシル基およびヒドロキシメチル基の場合、常法どおりメトキシメチル基やテトラヒドロピラニル基などで保護できる。これらの保護基の導入や脱離は、公知方法(Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene; JOHN WILEY & SONS, New York P10-72, p88-108, p224-287 参照)により実施できる。7-位の酸化された下記化16式

30

【0029】

【化16】



50



11

【0030】(式中、R<sub>3</sub> およびR<sub>4</sub> は水素、ニトロ基、ホルミル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、R<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> は同一または異なってもよく、R<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> が異なる場合は、R<sub>3</sub> もしくはR<sub>4</sub> は水素であり、また、R<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> がともに水素であることはない。)で示される化合物は、化15式で示される化合物から製造することができる。

【0031】

(工程8)

化15式の化合物 → 化16式の化合物

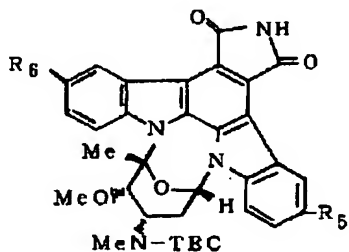
【0032】工程8のように化15式の化合物をメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒またはこれらの混合溶媒、好ましくはtert-ブチルアルコールと1,4-ジオキサンの混合溶媒に溶解し、マンガン(III)アセチルアセトネートとtert-ブチルハイドロペルオキシドを反応温度0~50℃、好ましくは20~30℃で反応させることによって、化16式で示される7-オキシ体を得ることができる。

【0033】反応に用いるマンガン(III)アセチルアセトネートは0.1~3当量、好ましくは0.5~1.2当量、tert-ブチルハイドロペルオキシドは2~20当量、好ましくは7~10当量であり、反応時間は5~48時間、好ましくは20~30時間である。

【0034】化16式で示される化合物の4'-N-位の脱保護は、工程9で実施できる。保護基脱離の際、R<sub>3</sub> またはR<sub>4</sub> がニトロ基の場合、ニトロ基はアミノ基に変換される。すなわち、下記化17式

【0035】

【化17】

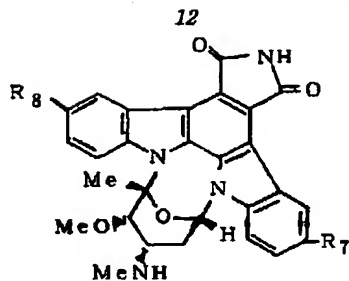


(式中、R<sub>3</sub> およびR<sub>4</sub> は水素またはニトロ基を表し、R<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> が同時に水素であることはない。)で示される化合物は、工程9により4'-N-位の保護基を脱離することができる。その際、ニトロ基がアミノ基に変換され、下記化18式

【0036】

【化18】

12



10 【0037】(式中、R<sub>7</sub> およびR<sub>8</sub> は水素またはアミノ基を表し、R<sub>7</sub> とR<sub>8</sub> が同時に水素であることはない。)で示される化合物が得られる。

【0038】

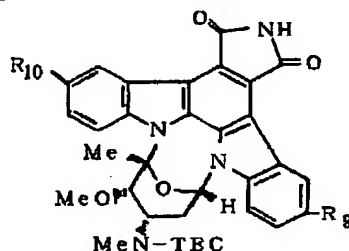
(工程9)

化17式の化合物 → 化18式の化合物

【0039】工程9では、化17式で示される化合物をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはメチルセロソルブなどのエーテル溶媒、好ましくはメチルセロソルブ中、還元的脱保護剤として通常用いる、例えば亜鉛粉末および希塩酸を反応温度0~50℃、好ましくは10~25℃で反応させることによって、化18式で示される化合物を得ることができる。下記化19式

【0040】

【化19】

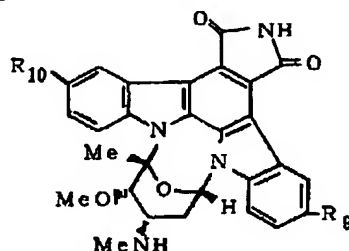


30

40

【0042】

【化20】



50

13

【0043】(式中、 $R_9$  および  $R_{10}$  は水素、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_9$  と  $R_{10}$  は同一または異なってもよく、 $R_9$  と  $R_{10}$  が異なる場合、 $R_9$  もしくは  $R_{10}$  は水素であり、また、 $R_9$  と  $R_{10}$  がともに水素であることはない。) で示される請求項1の化合物が得られる。

【0044】

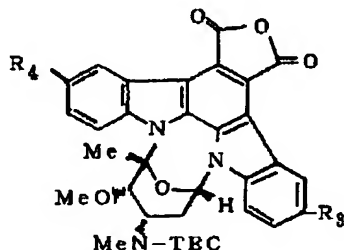
(工程10)

化19式の化合物  $\longrightarrow$  化20式の化合物

下配化21式

【0045】

【化21】



【0046】(式中、 $R_3$  および  $R_4$  は水素、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_3$  と  $R_4$  は同一または異なってもよく、 $R_3$  と  $R_4$  が異なる場合、 $R_3$  もしくは  $R_4$  は水素であり、また、 $R_3$  と  $R_4$  がともに水素であることはない。) で示される化合物は、次の工程11により製造することができる。

【0047】

(工程11)

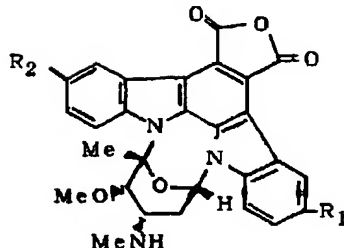
化16式の化合物  $\longrightarrow$  化21式の化合物

【0048】工程11では、化16式で示される化合物をメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒またはこれらの混合溶媒、好ましくはメタノールと1,4-ジオキサンの混合溶媒に溶解し、アンモニア水と反応させる。続いて3N-水酸化ナトリウムのメタノール溶液に加え、反応を行うことにより、化21式で示される化合物を得ることができる。アンモニア水は5~100当量、好ましくは10~50当量、水酸化ナトリウムは0.5~3当量、好ましくは1.0~1.2当量である。反応時間は2~12時間、好ましくは6~8時間で、反応温度は0~200℃、好ましくは50~100℃である。さらに、下配化22式

【0049】

【化22】

14



10 【0050】(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は水素、アミノ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_1$  と  $R_2$  は同一または異なってもよく、 $R_1$  と  $R_2$  が異なる場合、 $R_1$  もしくは  $R_2$  は水素であり、また、 $R_1$  と  $R_2$  がともに水素であることはない。) で示される化合物は、化21式の化合物を工程12により得られる。このとき、化21式の化合物の  $R_3$  もしくは  $R_4$  がニトロ基の場合、化18式の化合物の合成の場合と同様に、4'-N-位が脱保護されると同時にそのニトロ基はアミノ基に変換される。 $R_3$  もしくは  $R_4$  がニトロ基以外の場合、4'-N-位の脱保護のみ行われる。

【0051】

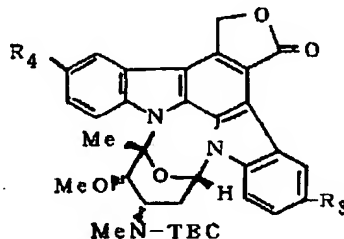
(工程12)

化21式の化合物  $\longrightarrow$  化22式の化合物

また、化16式で示される化合物は工程13により、下配化23式

【0052】

【化23】



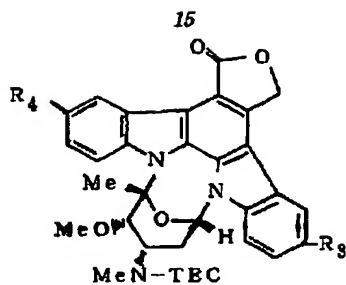
40 【0053】(式中、 $R_3$  および  $R_4$  は水素、ニトロ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_3$  と  $R_4$  は同一または異なってもよく、 $R_3$  と  $R_4$  が異なる場合、 $R_3$  もしくは  $R_4$  は水素であり、また、 $R_3$  と  $R_4$  がともに水素であることはない。) で示される化合物、および下配化24式

【0054】

【化24】

(9)

特開平4-364186



(式中、 $R_2$  および  $R_4$  は水素、ニトロ基、ヒドロキシ  
10 基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_3$  と  $R_4$  は同一ま  
たは異なってもよく、 $R_3$  と  $R_4$  が異なる場合、 $R_3$  も  
しくは  $R_4$  は水素であり、また、 $R_3$  と  $R_4$  がともに水  
素であることはない。) で示される化合物に変換するこ  
とができる。

【0055】

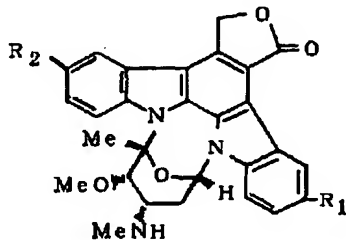
(工程13)

化16式の  $\longrightarrow$  化23式の + 化24式の  
化合物 化合物 化合物

【0056】工程13では、化16式の化合物をメタノ  
ール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアル  
コール系溶媒、水またはこれらの混合溶媒、好ましくは  
2-プロパノールと水の混合溶媒に溶解し、水素化ホウ  
素ナトリウムと反応させ、ついで酢酸と加熱すること  
によって、化23式、化24式に示されるラクトン体の混  
合物を得ることができる。水素化ホウ素ナトリウムは3  
~6当量、好ましくは4~5当量であり、酢酸は1~1  
0当量、好ましくは2~8当量である。水素化ホウ素ナ  
トリウムとの反応温度は-10~50℃、好ましくは0  
~25℃であり、反応時間は12~48時間、好ましく  
は24~30時間である。また、酢酸との反応時間は2  
5~100℃、好ましくは70~80℃であり、反応時  
間は1~10時間、好ましくは3~4時間である。この  
工程13で得た二種のラクトン体化23式、化24式は  
単離せず、混合物のまま、次の脱保護工程(工程9)を  
実施できる。すなわち、化23式で示される化合物およ  
び化24式で示される化合物は、工程9により脱保護さ  
れた下記化25式

【0057】

【化25】



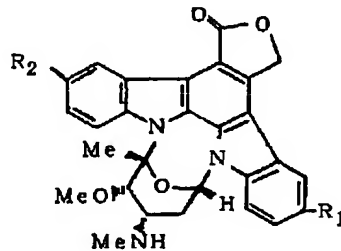
【0058】(式中、 $R_1$  および  $R_3$  は水素、アミノ  
50 基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_1$

16

と  $R_2$  は同一または異なってもよく、 $R_1$  と  $R_2$  が異な  
る場合、 $R_1$  もしくは  $R_2$  は水素であり、また、 $R_1$  と  
 $R_2$  がともに水素であることはない。) で示される化合  
物および下記化26式

【0059】

【化26】



【0060】(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は水素、アミノ  
基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基を表し、 $R_1$   
と  $R_2$  は同一または異なってもよく、 $R_1$  と  $R_2$  が異な  
る場合、 $R_1$  もしくは  $R_2$  は水素であり、また、 $R_1$  と  
 $R_2$  がともに水素であることはない。) で示される化合  
物に変換される。化23式および化24式の化合物の  $R$   
、もしくは  $R_4$  がニトロ基の場合、前述と同様に4'-  
N-位が脱保護されると同時にそのニトロ基はアミノ基  
に変換される。 $R_3$  もしくは  $R_2$  がニトロ基以外の場  
合、4'-N-位の脱保護のみ行われる。

【0061】

【作用】本発明の化1式で示されるスタウロスボリン誘  
導体は、強い血小板凝集抑制作用を持っており、血小板  
凝集が誘因の一つであると考えられている種々の疾病に  
伴う血流不全の改善に有効であると考えられる。

【0062】本発明の化1式で示される化合物を有効成  
分として含有する血小板凝集阻害剤の製剤は、経口投与  
として例えば錠剤、またはカプセル剤のような調剤で、  
または非経口投与として無菌溶液剤または懸濁剤で処方  
することにより、上記症状を改善することができる。こ  
れらは単なる例示であって、これらに限定されるものでは  
ない。

【0063】本発明に使用する前記有効成分は、かかる  
治療を必要とする患者に対して、患者当り0.005~  
10mgの容量範囲で、一般に数回に分けて、0.05~  
100mgの全日用量で投与することができる。容量は症  
状の程度、患者の体重および当該者(医師ら)が認める  
他の因子によって変化させることができる。

【0064】錠剤、カプセル剤等に混和することができ  
る具体的な薬剤は、次に示すものである。トラガント、  
アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンのような  
結合剤;微結晶性セルロースのような賦形剤;コーンス  
ターチ、ゼラチン化デンプン、アルギン酸等のような膨  
化剤;ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤;ショ  
糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤;ペパーミン

ト、アカモノ油またはチェリーのような香味剤を添加し、調剤単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料に、さらに油脂のような液状担体を含有させることができる。種々の他の材料は、被覆剤として、また、調剤単位の物理的形態を別な方法で変化させるために存在させることができる。

【0065】注射のための無菌組成物は、注射用のようなベヒクル中の活性物質、ゴマ油、ヤシ油、落花生油、綿実油等の天然産出植物油、またはエチルオレート等のよな合成脂肪ベヒクルを溶解または懸濁させる通常の製剤実施にしたがって処方することができる。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤等を必要に応じて混和することができる。

【0066】

【実施例】次に、実施例を示す。

#### 実施例1

(I) 4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン

スタウロスボリン932mg (2.0mmol)を乾燥ピリジン10mlに溶解し、0℃に冷却下、β, β, β-トリクロロエチルクロロホルム0.3ml (2.2mmol)を滴下し、10時間反応させた。反応液に水10mlを加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧除去し、その残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)で精製し、単黄色結晶4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン1052mgが得られた(収率82%)。

【0067】元素分析

理論値 C: 58.00%, H: 4.23%, N: 8.72%, Cl: 16.56%

測定値 C: 57.77%, H: 4.16%, N: 8.66%, Cl: 16.21%

【0068】(II) 6-アセチル-3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン 4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン846mg (1.32mmol)を、2,6-ルチジン35mlに溶解し、無水酢酸12mlを滴下し、140℃に加熱下、3時間反応させた。反応液にクロロホルム40mlを加えた後、その溶液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧除去し、残渣をアセトンにて再結晶して、淡黄色結晶6-アセチル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン770mgを得た(収率85%)。

【0069】元素分析

理論値 C: 57.94%, H: 4.27%, N: 8.19%, Cl: 15.55%

測定値 C: 57.58%, H: 4.33%, N: 8.01%, Cl: 15.86%

【0070】(III) 6-アセチル-3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン

ジクロロメタン20mlを0℃に冷却下、トリフルオロメタンスルホン酸75μlを加えた後、発煙硝酸35μlを加え、20分攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、6-アセチル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン885mg (0.56mmol)のジクロロメタン溶液40mlを滴下し、30分間反応を行った。反応終了液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤濾去後、溶媒を減圧下に除去した残渣をメタノールにより再結晶して、淡黄色結晶6-アセチル-3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン373mgを得た(収率91%)。

【0071】元素分析

理論値 C: 54.37%, H: 3.87%, N: 9.60%, Cl: 14.59%

測定値 C: 54.03%, H: 3.96%, N: 9.35%, Cl: 14.26%

【0072】(IV) 3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン

6-アセチル-3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン373mg (0.51mmol)をメチルセロソルブ50mlに加えた後、抱水ヒドラジン(85%)12mlを滴下し、室温にて3時間反応を行った。反応終了液に水500mlを加えた後、クロロホルムで抽出し、そのクロロホルム溶液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下に除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)により精製して、黄色結晶3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン274mgを得た(収率78%)。

【0073】元素分析

理論値 C: 54.20%, H: 3.81%, N: 10.19%, Cl: 15.48%

測定値 C: 53.88%, H: 3.98%, N: 9.86%, Cl: 15.15%

【0074】(V) 3-ニトロ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン

3-ニトロ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスボリン274mg (0.4mmol)のtert-ブチルアルコール2ml-1,4-ジオキサン10ml溶液にマンガン(III)アセチルアセトネート114mg、70%tert-ブチルハイドロペルオキ

19

シド0.48mlを加え、30時間、室温で反応を行った。反応終了後、溶媒を濃縮し、クロロホルムを加え、セライトを通した。クロロホルム溶液を水洗し、乾燥濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール=5:1）にて精製し、緑黄色柱状結晶である3-ニトロ-7-オキソ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン214mg（0.305mmol）を得た（収率77%）。

## 【0075】元素分析

理論値 C:53.12%, H:3.45%, N:9.99%, Cl:15.17%

測定値 C:52.80%, H:3.63%, N:9.67%, Cl:14.86%

【0076】(vi) 3-アミノ-7-オキソスタウロスボリン

3-ニトロ-7-オキソ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン200mg（0.285mmol）をメチルセロソルブ300mlに溶解し、0℃に冷却下、亜鉛粉末2.0gおよび1N-塩酸20mlを順次加え、室温で2時間反応を行った。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、亜鉛等の不溶物を濾去した。溶液にクロロホルムを加えて抽出し、クロロホルム溶液を水洗いした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下にて除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）にて精製し、茶色結晶の3-アミノ-7-オキソスタウロスボリン50mgを得た（収率35%）。

## 【0077】元素分析

理論値 C:67.86%, H:5.08%, N:14.13%

測定値 C:67.39%, H:5.10%, N:13.89%

## 【0078】実施例2

(i) 3, 9-ジニトロ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン  
乾燥ジクロロメタン16mlを0℃に冷却下、トリフルオロメタンスルホン酸440μlを加えた後、発煙硝酸250μlを加え、20分間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン200mg（0.31mmol）のジクロロメタン溶液12mlに溶解した溶液を滴下し、45分間反応を行った。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧除去することにより、黄色結晶3, 9-ジニトロ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン193mgを得た（収率85%）。

## 【0079】元素分析

20

理論値 C:50.87%, H:3.44%, N:11.48%, Cl:14.53%

測定値 C:50.42%, H:3.64%, N:11.01%, Cl:14.11%

【0080】(ii) 3, 9-ジニトロ-7-オキソ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン

3, 9-ジニトロ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン150mg（0.21mmol）のtert-ブチルアルコール2ml-1, 4-ジオキサン10ml溶液にマンガン(III)アセチルアセトネート60mg、70%tert-ブチルヒドロペルオキシド0.25mlを加え、36時間、室温で反応を行った。反応終了後、溶媒を減圧にて除去し、クロロホルムを加え、セライトを通した。クロロホルム溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、クロロホルムを減圧除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール=5:1）にて精製し、緑黄色柱状結晶である3, 9-ジニトロ-7-オキソ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン94mgを得た（収率62%）。

## 【0081】元素分析

理論値 C:49.91%, H:3.10%, N:11.26%, Cl:14.25%

測定値 C:49.58%, H:3.26%, N:10.98%, Cl:14.12%

【0082】(iii) 3, 9-ジアミノ-7-オキソスタウロスボリン

3, 9-ジニトロ-7-オキソ-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン90mg（0.12mmol）をメチルセロソルブ50mlに溶解し、0℃に冷却下、亜鉛粉末2.5gおよび1N-塩酸15mlを順次加え、室温で2時間反応を行った。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液60mlを加え、不溶物を濾去した。溶液にクロロホルムを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製して、褐色結晶3, 9-ジアミノ-7-オキソスタウロスボリン16mgを得た（収率25%）。

## 【0083】元素分析

理論値 C:65.87%, H:5.13%, N:16.46%

測定値 C:65.66%, H:5.22%, N:16.33%

## 【0084】実施例3

(i) 6-アセチル-3, 9-ジホルミル-4'-N-（β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル）スタウロスボリン

21

乾燥ジクロロメタン1mlに6-アセチル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン100mg (0.196mmol)を溶解させ、0℃に冷却下、四塩化チタン320μl、さらにα, α-ジクロロメチルメチルエーテル130μlを加え、室温で30時間反応を行った。反応終了液にジクロロメタン100mlを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧除去することにより、黄色結晶6-アセチル-3, 9-ジホルミル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン72mgを得た(収率67%)。

## 【0085】元素分析

理論値 C: 56.80%, H: 3.94%, N: 7.57%, Cl: 14.37%

測定値 C: 56.58%, H: 4.06%, N: 7.63%, Cl: 14.52%

【0086】(ii) 3, 9-ジヒドロキシル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

6-アセチル-3, 9-ジホルミル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン272mg (0.37mmol)をジクロロメタン50mlに加え溶解した後、メタクロロ過安息香酸346mgおよび炭酸水素カリウム100mgを加え、光遮断下、室温にて3.5時間反応を行った。反応終了液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液50ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlおよび水50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤濾去後、溶媒を減圧下に除去した残渣をメチルセロソルブ45mlに溶解した後、4N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温にて2時間撹拌した。反応終了液を1N-塩酸50mlで中和した後、ジクロロメタンで抽出し、そのジクロロメタン溶液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下に除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して、単黄色結晶3, 9-ジヒドロキシル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン196mgを得た(収率79%)。

## 【0087】元素分析

理論値 C: 55.24%, H: 4.03%, N: 8.31%, Cl: 15.78%

測定値 C: 54.98%, H: 4.08%, N: 8.18%, Cl: 15.66%

【0088】(iii) 3, 9-ジヒドロキシル-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

3, 9-ジヒドロキシル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン190

22

mg (0.282mmol)のtert-ブチルアルコール3ml-1, 4-ジオキササン15ml溶液に、マンガ(III)アセチルアセトネート81mg、70%tert-ブチルヒドロペルオキシド0.35mlを加え、32時間、室温で反応を行った。反応終了後、溶媒を濃縮し、クロロホルムを加え、セライトを通した。クロロホルム溶液を水洗し、乾燥濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール)にて精製し、緑黄色柱状結晶である3, 9-ジヒドロキシル-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン68mgを得た(収率35%)。

## 【0089】元素分析

理論値 C: 54.12%, H: 3.66%, N: 8.14%, Cl: 15.46%

測定値 C: 54.25%, H: 3.71%, N: 8.02%, Cl: 15.22%

【0090】(iv) 3, 9-ジヒドロキシル-6-デアザ-6-オキシ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

3, 9-ジヒドロキシル-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン100mg (0.145mmol)をメタノール3ml、1, 4-ジオキササン3.0mlの混合溶媒に溶解し、29%-アンモニア水2.0mlを50℃にて3時間反応後、3N-水酸化ナトリウムメタノール溶液1.0mlを加え、3時間30分、10℃で反応を行った。反応終了後、減圧下に溶媒を濃縮し、10%-塩酸で酸性にし、クロロホルム抽出した。クロロホルムを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム)にて精製し、3, 9-ジヒドロキシル-6-デアザ-6-オキシ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン38mgを得た(収率38%)。

## 【0091】元素分析

理論値 C: 54.04%, H: 3.51%, N: 6.09%, Cl: 15.43%

測定値 C: 53.77%, H: 3.71%, N: 6.21%, Cl: 15.65%

【0092】(v) 3, 9-ジヒドロキシル-6-デアザ-6-オキシ-7-オキソスタウロスポリン

3, 9-ジヒドロキシル-6-デアザ-6-オキシ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン37mg (0.054mmol)をメチルセロソルブ50mlに溶解し、0℃に冷却下、亜鉛粉末5.0gおよび1N-塩酸15mlを順次加え、室温で2時間反応を行った。反応終了液を0.4N水酸化カリウム水溶液でpH5に調整した後、不溶物を濾過した。溶液を吸着樹脂HP-20(三菱化成)に吸着させ、精製し(水-メタノール)、褐色結晶である

23

3, 9-ジヒドロキシル-6-デアザ-6-オキシ-7-オキソスタウロスポリン11mgを得た(収率40%)。

## 【0093】元素分析

理論値 C: 65.49%, H: 4.51%, N: 8.18%

測定値 C: 65.28%, H: 4.68%, N: 8.08%

## 【0094】実施例4

(i) 6-アセチル-3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

6-アセチル-3, 9-ジホルミル-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン172mg(0.23mmol)を乾燥テトラヒドロフラン8mlに溶解した液を水素化ホウ素ナトリウム49mgを含む乾燥テトラヒドロフランの懸濁液2mlに加え、室温にて2.5時間反応を行った。反応終了液に水100mlを加えた後、クロロホルムで抽出し、そのクロロホルム溶液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下にて除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製して、淡黄色結晶6-アセチル-3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン83.6mgを得た(収率48%)。

## 【0095】元素分析

理論値 C: 56.50%, H: 4.47%, N: 7.53%, Cl: 14.29%

測定値 C: 56.28%, H: 4.62%, N: 7.80%, Cl: 14.35%

【0096】(ii) 3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

6-アセチル-3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン80mg(0.106mmol)をメチルセロソルブ11mlに加えた後、抱水ヒドラジン(85%)2.7mlを滴下し、室温にて30分間反応を行った。反応終了液に水30mlを加えた後、クロロホルム30mlで抽出し、そのクロロホルム溶液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下にて除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して、淡黄色結晶3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン56.4mgを得た(収率75%)。

## 【0097】元素分析

理論値 C: 56.46%, H: 4.45%, N: 7.98%, Cl: 15.15%

24

測定値 C: 56.29%, H: 4.60%, N: 8.13%, Cl: 15.31%

【0098】(iii) 3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン50mg(0.071mmol)のtert-ブチルアルコール2ml-1, 4-ジオキサラン10ml溶液に、マンガン(III)アセチルアセトネート30mg, 70%tert-ブチルヒドロペルオキシド0.1mlを加え、32時間、室温で反応を行った。反応終了後、溶媒を濃縮し、クロロホルムを加え、セライトを通した。クロロホルム溶液を水洗いし、乾燥濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール)にて精製し、緑黄色柱状結晶である3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン31mgを得た(収率61%)。

## 【0099】元素分析

理論値 C: 55.36%, H: 4.08%, N: 7.82%, Cl: 14.85%

測定値 C: 55.12%, H: 4.14%, N: 7.99%, Cl: 15.03%

【0100】(iv) 3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリンおよび3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン

3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリン30mg(0.042mmol)を2-プロパノール10mlおよび水1mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム7.5mgを加え、室温で24時間攪拌した。次いで、酢酸0.2mlを加え、80℃で3時間加熱した。反応終了後、溶媒を濃縮し、水を加え、10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。水洗、硫酸ナトリウム乾燥後、クロロホルムを減圧濃縮し、粗生成物を得た。分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、ベンゼン-酢酸エチル)にてラクトン体である3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリンおよび3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキソ-4'-N-(β, β, β-トリクロロエトキシカルボニル)スタウロスポリンの混合物20mgを得た(収率67.7%)。

## 50 【0101】元素分析

理論値 C: 56.38%, H: 4.30%, N: 5.97%, Cl: 15.12%

測定値 C: 56.05%, H: 4.50%, N: 5.72%, Cl: 15.36%

【0102】(v) 3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキスタウロスポリンおよび3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキスタウロスポリン

上記のように取得したラクトン体の混合物20mg (0.027mmol) をメチルセロソルブ10mlに溶解し、0℃に冷却下、亜鉛粉末1.3gおよび1N-塩酸2mlを順次加え、室温で5時間反応を行った。反応終了後、25%アンモニア水11mlを加え、亜鉛等の不溶物を濾去した。溶液にクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム溶液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウム濾去後、溶媒を減圧下にて除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して、薄茶色結晶の3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキスタウロスポリン6.1mgおよび3, 9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキスタウロスポリン2.3mgを得た(収率59%)。\*

【0103】元素分析

理論値 C: 56.84%, H: 4.61%, N: 6.62%, Cl: 16.77%

測定値 C: 56.55%, H: 4.78%, N: 6.80%, Cl: 16.96%

【0104】

【試験例】モルモット静脈より3.8%クエン酸ナトリウム1/10容を添加して採血した血液を1000回転15分間遠心し、血小板多血漿(PRP)を調製した。次に、血小板凝集計のキュベットにPRP200μlおよびジメチルスルホキシド溶液に溶かした被検化合物25μlを加えて混和し、37℃で3分間インキュベートした後、攪拌しながら血小板凝集惹起物質としてアデノシン二リン酸(ADP)溶液(終濃度4μM)またはコラーゲン溶液(終濃度10μg/ml)25μlを添加し、血小板凝集に伴う透過度の変化を測定した。各凝集剤による凝集を被検薬物(終濃度5μM)が抑制する度合いを求めた。また比較例としてアスピリン(終濃度30μM, 100μM)についても血小板凝集抑制効果を測定した。結果は表1に示す。

【0105】

【表1】

化 合 物	抑 制 効 果	
	ADP凝集	Collagen凝集
3,9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキスタウロスポリン	+++	+++
3-アミノ-7-オキスタウロスポリン	+++	+++
3,9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキスタウロスポリン	++	++
3,9-ジ(ヒドロキシメチル)-6-デアザ-6-オキシ-5-デオキソ-7-オキスタウロスポリン	++	++
アスピリン 30μM	-	-
アスピリン 100μM	-	+

-: 抑制効果無, +: 抑制効果有, ++: 抑制効果大, +++: 抑制効果強大

【0106】

【発明の効果】本発明は、優れた血小板凝集阻害効果を有しており、したがって、例えば血液凝固阻止剤として

血栓症、動脈硬化症の治療や脳血管攣縮の予防に臨床上有効な医薬品を提供するものである。



(15)

特開平4-364186

フロントページの続き

(72)発明者 大村 智  
東京都港区白金五丁目9番1号 北里研究  
所(社団法人)内

(72)発明者 針谷 義弘  
東京都港区白金五丁目9番1号 北里大学  
内